

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
– Direktor: Prof. Dr. Georg Ertl –

**Funktionelle kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie:  
Einfluss der alternativen Wahl des Narkosemittels Isofluran,  
Propofol sowie Propofol in Kombination mit Pancuronium auf  
die kardialen Funktionsparameter im Rattenmodell**

**INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von  
Alexander Thomas Wilhelm Hubert  
aus Würzburg

Würzburg, November 2012

**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer

**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. Herbert Köstler

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 28. März 2014

Der Promovend ist Arzt.

*parentibus optimis,  
uxori amabili et filiis nostris*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1	Magnetresonanztomographie	3
2.1.1	Kernspin	3
2.1.2	Kern-Magnet-Resonanz	5
2.1.3	Verwendung für die Bildgebung	9
2.1.4	Messesequenzen	11
2.1.5	Kardiale Magnetresonanztomographie	13
2.2	Pharmakologie	15
2.2.1	Propofol	15
2.2.2	Isofluran	15
2.2.3	Pancuronium	16
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1	Material	18
3.1.1	Auswahl der Tiere	18
3.1.2	Magnetresonanztomograph	18
3.2	Methoden	18
3.2.1	Narkosetechnik	18
3.2.2	Versuchsvorbereitung	20
3.2.3	Messesequenz	20
3.2.4	Postprocessing	21
3.2.5	Statistische Analyse	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>35</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>36</b>

## 1 Fragestellung

Der aktuelle Goldstandard in der kardialen Funktionsdiagnostik ist die kardiale Magnetresonanztomographie.<sup>1</sup> Sie bietet neben einer morphologischen Darstellung des Herzens eine umfangreiche nicht-invasive funktionelle Analyse der Herzfunktion mit valider Bestimmung von Volumina, Flüssen sowie der Ejektionsfraktion.<sup>2</sup> In der klinischen Anwendung können hinsichtlich zahlreicher kardialer Erkrankungen (wie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, ischämische Kardiomyopathie, nicht-ischämische Kardiomyopathie, Myokarditis, Valvulopathien oder kardiale Raumforderungen) wertvolle diagnostische Informationen gewonnen und teilweise sogar das Ausmaß der Erkrankung quantifiziert werden.<sup>3</sup> Beispielsweise können so bei manifester Herzinsuffizienz koronare von nicht-koronaren Ursachen differenziert und somit Patienten im Rahmen einer Risikostratifizierung gezielt speziellen Therapien zugeführt werden.<sup>4</sup>

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns mit der Weiterentwicklung der kardialen Magnetresonanztomographie am Rattenmodell. Für die Durchführung solcher Messungen ist regelhaft eine Narkose des Versuchstieres notwendig. Hier bestehen in unserer wie auch anderen Arbeitsgruppen insbesondere langjährige gute Erfahrungen mit dem weit verbreiteten inhalativen Narkotikum Isofluran. Zudem wurde in der Arbeitsgruppe in den letzten Jahren zunehmend eine Expertise in der Durchführung von Narkosen durch die intravenöse Gabe von Propofol sowie von Propofol in Kombination mit dem Muskelrelaxanz Pancuronium erworben. Die für eine Versuchsreihe jeweils individuell durchzuführende Wahl eines Narkotikums erfolgt nicht zuletzt aufgrund der zu erwartenden Beeinflussung der Messgrößen durch die Narkose selbst. Aufgrund versuchstechnischer, zeitlicher, pekuniärer und ethischer Limitierungen sind Tierversuche nicht beliebig wiederholbar, sodass sich häufig die Frage nach der Vergleichbarkeit von Messungen unter verschiedenen Narkoseformen stellt. Im Rahmen meiner hier vorgelegten Arbeit soll untersucht werden, ob und wenn ja inwieweit die alternative Wahl der Narkosemittel Isofluran, Propofol sowie Propofol in Kombination mit Pancuronium die mittels

– Fragestellung –

kardialer      Magentresonanztomographie      gewonnenen      kardialen  
Funktionsparameter im Rattenmodell beeinflusst.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Magnetresonanztomographie

#### 2.1.1 Kernspin

Die erste physikalische Beschreibung des Kernspins erfolgte durch Otto Stern mit Hilfe des Molekularstrahlexperiments, wofür er 1943 den Nobelpreis für Physik erhielt.<sup>5</sup> Der Kernspin  $\vec{I}$  ist – wie Masse und Ladung – eine „Grundeigenschaft der Elementarteilchen“<sup>6</sup> und entspricht der Rotation um die eigene Achse. Der Betrag des Kernspins  $|\vec{I}|$  kann durch die kernspezifische Spinquantenzahl  $I$  folgendermaßen berechnet werden:<sup>7</sup>

$$|\vec{I}| = \sqrt{I * (I + 1)}$$

Der hieraus resultierende Kerndrehimpuls  $\vec{J}$  eines Elementarteilchens berechnet sich mit

$$\vec{J} = \hbar * \vec{I},$$

wobei  $\hbar$  das reduzierte plancksche Wirkungsquantum ist.<sup>7</sup> Der Spin eines Atomkernes setzt sich aus dem Spin seiner Elementarteilchen zusammen, wobei sich die Spinwirkungen gegenseitig neutralisieren können: Bei Atomkernen mit einer geraden Anzahl von Protonen und einer geraden Zahl von Neutronen heben sich die Spins durch paarweise antiparallele Ausrichtung auf.<sup>8</sup>

Die positive Ladung, die allen Atomkernen zu Eigen ist, kann man aufgrund des Spins anschaulich als kreisförmigen Strom mit hieraus resultierendem magnetischem Moment beschreiben. Legt man ein äußeres Magnetfeld an, verhält sich das magnetische Moment wie ein kleiner Magnet und richtet sich im äußeren Magnetfeld aus.<sup>6</sup>

Das magnetische Moment  $\vec{\mu}$  berechnet sich nach

$$\vec{\mu} = \gamma * \vec{J},$$

wobei die Konstante  $\gamma$  gyromagnetisches Verhältnis heißt und ebenfalls eine spezifische Eigenschaft eines bestimmten Atomkerns ist.<sup>7</sup> Für Protonen wurde folgender Wert bestimmt:<sup>9</sup>

$$\gamma = 2,675222099 * 10^{-8} * \text{s}^{-1} * \text{T}^{-1}$$

$$\Leftrightarrow$$

$$\frac{\gamma}{2\pi} = 42,5774821 \text{ MHz} * \text{T}^{-1}$$

Das magnetische Moment ist vergleichbar mit einem Kreisel, der nach dem Erhalt seiner Rotationsachse strebt. Die Ausrichtung der Rotationsachse erfolgt mit einer Präzessionsbewegung. Diese besitzt eine charakteristische Frequenz, welche Larmorfrequenz  $\omega$  genannt wird. Sie ist proportional Betrag der magnetischen Flussdichte  $B_0$  des äußeren Magnetfeldes und berechnet sich wie folgt.<sup>6</sup>

$$\omega = B_0 * \gamma$$

Die Spins nehmen durch Ausrichtung im äußeren Magnetfeld diskrete Energiezustände an, welche lokalen Minima entsprechen. Im Falle des Protons existieren zwei solcher Minima, einer parallelen beziehungsweise antiparallelen Ausrichtung entsprechend.<sup>8</sup> Es besteht eine geringe Differenz zwischen beiden Energieniveaus, wobei der erstgenannte Zustand energetisch etwas günstiger ist und häufiger auftritt. Durch dieses Ungleichgewicht entsteht eine makroskopische Längsmagnetisierung  $\vec{M}_Z$  in Richtung des äußeren Magnetfeldes.<sup>6</sup> Diese Richtung soll im Folgenden entsprechend der gängigen Konvention Z-Richtung genannt werden.



### 2.1.2 Kern-Magnet-Resonanz

1946 publizierten Felix Bloch und Edward Mills Purcell unabhängig voneinander erstmals erfolgreiche Kern-Magnet-Resonanz-Experimente, wofür sie den Nobelpreis für Physik 1952 erhielten.<sup>10</sup> Die Spins können durch Energiezufuhr mittels einer elektromagnetischen Welle mit der Lamorfrequenz synchronisiert und aus der Z-Richtung gekippt werden. In Abhängigkeit von der Leistung und der Dauer des Hochfrequenz-Pulses können die Spins und somit die Magnetisierung um eine bestimmte Gradzahl gekippt werden, durch eine entsprechende Wahl des Pulses beispielsweise um  $90^\circ$ . Die Spins präzedieren dann in einer senkrecht zur Z-Richtung stehenden Ebene, welche auch XY-Ebene genannt wird. Einen entsprechenden Radiofrequenz-Puls nennt man  $90^\circ$ -Puls. Der nun in der XY-Ebene rotierende magnetische Summenvektor  $\vec{M}_{XY}$  induziert wiederum in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Lamorfrequenz ist. Dieser Prozess kann mittels empfindlichen Verstärkern sichtbar gemacht werden. Dieses Magnet-Resonanz-Signal wird auch Freier Induktionszerfall genannt und ist in Abbildung 1 exemplarisch dargestellt.<sup>6</sup>

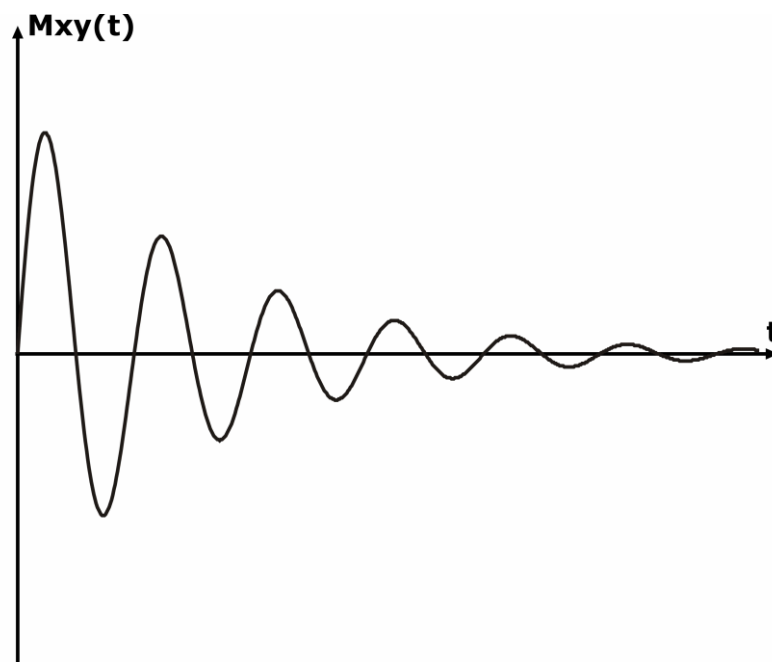


Abbildung 1: Freier Induktionszerfall (adaptiert nach Reiser<sup>8</sup>)

Nach Anregung durch einen Hochfrequenzpuls laufen zwei unterschiedliche Prozesse gleichzeitig und unabhängig voneinander ab und überführen das System wieder in seinen stabilen Ausgangszustand. Es handelt sich hierbei um die Spin-Gitter-Wechselwirkung sowie die Spin-Spin-Wechselwirkung.<sup>11</sup>

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung wird auch longitudinale Relaxation bzw.  $T_1$  - Relaxation genannt. Hierbei kommt es zu einer Zunahme der longitudinalen Magnetisierung. Der magnetische Vektor klappt beispielsweise aus der XY-Ebene in die Z-Richtung zurück.<sup>6</sup> Der Prozess der longitudinalen Relaxation wird in Abbildung 2 verdeutlicht.

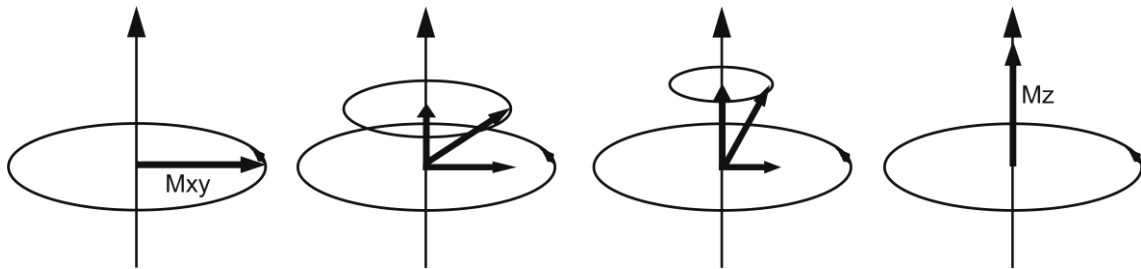


Abbildung 2: Longitudinale Relaxation (adaptiert nach Weishaupt<sup>6</sup>)

Dieser Prozess lässt sich folgendermaßen beschreiben:<sup>8</sup>

$$\overrightarrow{M_z}(t) = \overrightarrow{M_z}(0) * \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$$

Die Zeitkonstante heißt  $T_1$ , ist gewebespezifisch und abhängig vom äußeren Magnetfeld  $\overrightarrow{B_0}$ . Der Graph dieser Funktion wird in Abbildung 3 dargestellt.

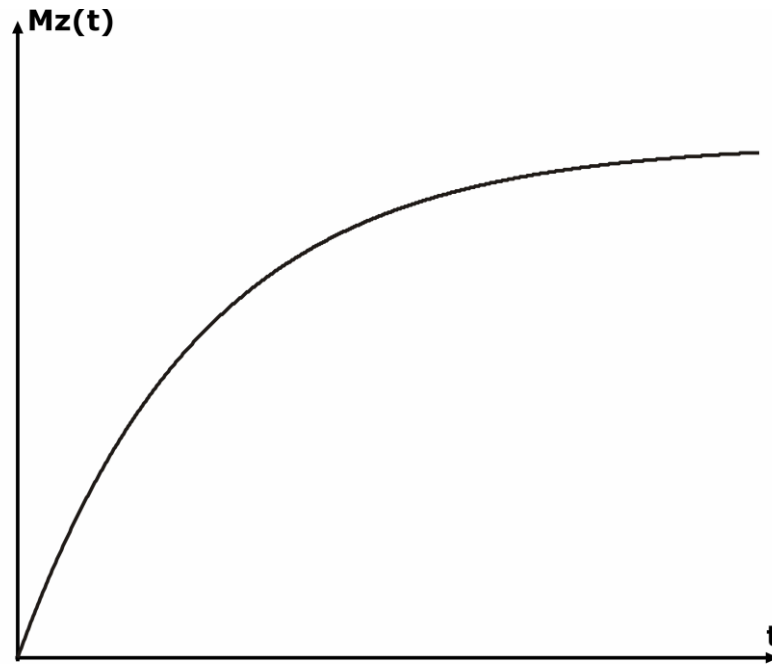


Abbildung 3: T1-Relaxation (adaptiert nach Reiser<sup>8)</sup>)

Führt man das oben beschriebene MR-Experiment mehrfach hintereinander durch, so stehen gegebenenfalls noch nicht alle Spins zu einer erneuten Anregung zur Verfügung. Die Zeitspanne zwischen zwei Anregungen heißt Repetitionszeit  $T_R$ . In Abhängigkeit von der Wahl der Repetitionszeit kommt es zu einer entsprechenden Beeinflussung des Signals durch die longitudinale Relaxation.<sup>11</sup>

Die Spin-Spin-Wechselwirkung wird auch transversale Relaxation bzw.  $T_2$ -Relaxation genannt. Unmittelbar nach Auslenkung der Spins in die XY-Ebene präzedieren die Spins synchron. Lokale Magnetfeldinhomogenitäten führen zu einer Dephasierung der einzelnen Spins.<sup>6</sup> Als Teilkomponenten unterscheidet man zeitlich rasch wechselnde lokale Magnetfeldänderungen durch benachbarte Spins ( $T_2$ ) von zeitlich konstanten Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  aufgrund Imperfektion des Magneten ( $T_2'$ ) sowie durch die Probe selbst ( $T_2''$ ). Diese Mechanismen bedingen aufgrund der Dephasierung der einzelnen Spins einen Verlust der transversalen Magnetisierung  $\overrightarrow{M_{XY}}(t)$  mit der Zeitkonstanten  $T_2^*$ .<sup>11</sup>

Die oben genannten Teilkomponenten stehen hierbei in folgendem Verhältnis zueinander:<sup>11</sup>

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2''}$$

Die Teilkomponenten, welche durch die zeitlich konstanten Feldinhomogenitäten ( $T_2'$  und  $T_2''$ ) bedingt werden, lassen sich mittels eines  $180^\circ$ -Pulses eliminieren. Hierbei handelt es sich um einen Radiofrequenz-Puls, welcher eine Kippung der Spins um  $180^\circ$ , d.h. eine Umkehr der Spins, bewirkt. Dabei kommt es zu einer Rephasierung der Spins, es verbleibt die Teilkomponente aufgrund der zeitlich wechselnden Inhomogenitäten. Der nun langsamere Verlust der transversalen Magnetisierung erfolgt mit der Konstanten  $T_2$  anstelle von  $T_2^*$ .<sup>11</sup>

Der Prozess der transversalen Relaxation wird in Abbildung 4 verdeutlicht.

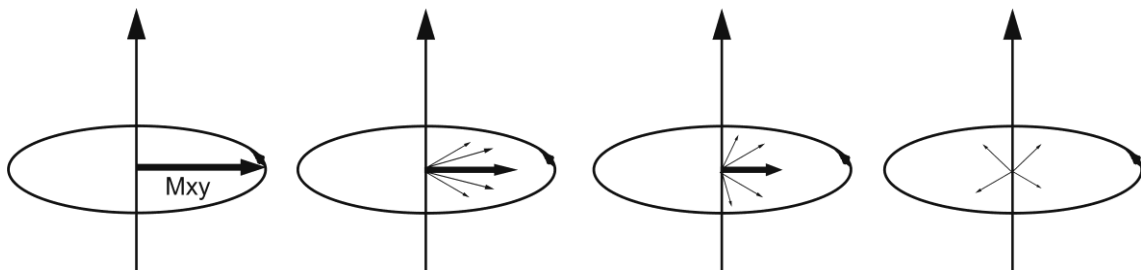


Abbildung 4: Transversale Relaxation (adaptiert nach Weishaupt<sup>6</sup>)

Der Prozess der transversalen Relaxation lässt sich mit Hilfe der gewebsspezifischen Konstante  $T_2$  folgendermaßen beschreiben.<sup>8</sup>

$$\overrightarrow{M_{XY}}(t) = \overrightarrow{M_{XY}}(0) * e^{-\frac{t}{T_2}}$$

Der Graph dieser Funktion wird in Abbildung 5 dargestellt.

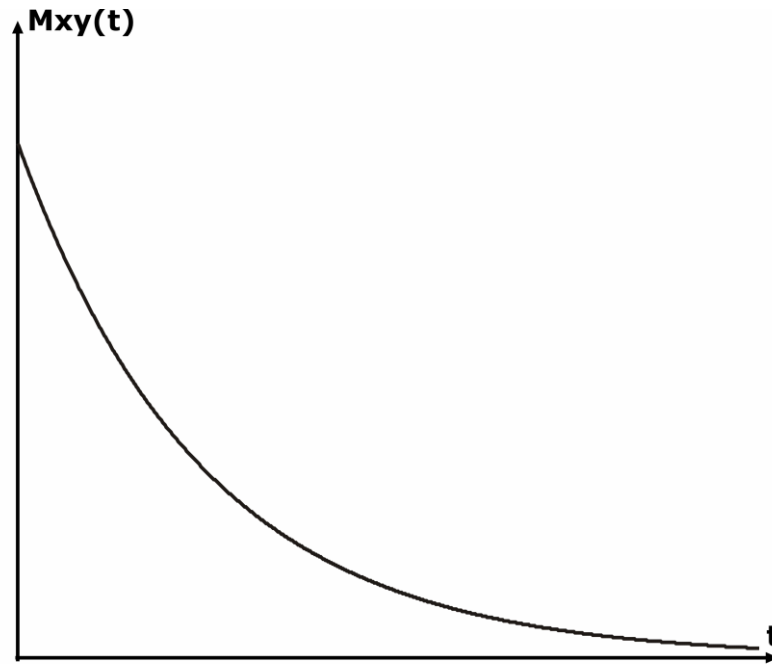


Abbildung 5: T2-Relaxation (adaptiert nach Reiser<sup>8</sup>)

Durch die Rephasierung der Spins nehmen die transversale Magnetisierung und damit das MR-Signal wieder zu, man spricht von einem Echo. Die Erzeugung eines oder mehrerer Echos stellt ein wichtiges Prinzip bei MR-Messungen dar, um mehrere Messungen mit einer Anregung durchführen zu können. Das hierdurch verbesserte Signal-Rausch-Verhältnis kann für eine bessere örtliche sowie zeitliche Auflösung verwendet werden. Dabei wird die Zeitspanne zwischen Anregungspuls und Echo Echozeit  $T_E$  genannt. In Abhängigkeit von der Wahl der Echozeit kommt es zu einer entsprechenden Beeinflussung des Signals durch die transversale Relaxation.<sup>6</sup>

### 2.1.3 Verwendung für die Bildgebung

Das Phänomen der Magnet-Resonanz wurde erstmals im Jahr 1973 von Lauterbur und Mansfield für die Bildgebung angewendet, wofür beide den Nobelpreis für Medizin 2003 erhielten.<sup>12</sup> Damals wurden noch statische Gradienten und Kombination verschiedener Projektionen für die Erzeugung eines Bildes mit einer einfachen Matrix der Größe 20x20 verwendet. Grundlage der klinischen Magnetresonanztomographie sind in der Regel die Kerne von

Wasserstoffatomen.<sup>6</sup> Diese zeichnen sich durch ein in biologischen Systemen ubiquitäres Vorkommen sowie ein hohes gyromagnetisches Verhältnis aus.

Für eine Verwendung der Magnet-Resonanz in der Bildgebung muss das MR-Signal eine Ortsabhängigkeit bekommen. In modernen MR-Tomographen erfolgt dies üblicherweise durch zunächst selektive Anregung der Spins einer definierten Schicht, gefolgt von einer Phasen- und Frequenzkodierung in den beiden verbleibenden Raumachsen. Dies soll im Folgenden näher erläutert werden.<sup>13</sup>

Das äußere Magnetfeld kann mittels Gradientenspulen modifiziert werden. Häufig wird ein magnetischer Gradient in Richtung der Z-Achse angelegt, prinzipiell ist die Richtung frei wählbar und somit dem darzustellenden Objekt anpassbar. Jede Schicht senkrecht zu dem Gradienten erhält somit eine andere Magnetfeldstärke. Somit ist die Larmorfrequenz eine Funktion von der Position entlang des Gradienten. Durch entsprechende Wahl eines geeigneten Radiofrequenzpulses mit einem entsprechenden Frequenzspektrum können nun die Schichtposition und die Schichtdicke selektiert werden, innerhalb derer die Spins die Resonanzbedingung erfüllen.<sup>13</sup>

Um die Spins innerhalb der Schicht unterscheidbar zu machen, erfolgt nun eine Phasenkodierung in Y-Richtung und eine Frequenzkodierung in X-Richtung. Für die Phasenkodierung wird ein Gradient in Y-Richtung für kurze Zeit eingeschaltet. In dieser Zeitspanne sind die Larmorfrequenzen der Spins entlang der Y-Richtung unterschiedlich. Es kommt dadurch zur Dephasierung der Spins, da diejenigen im stärkeren Magnetfeld schneller präzedieren. Nach Abschalten des Gradienten bleibt diese Phasenverschiebung der Spins erhalten. Anschließend wird ein Echo erzeugt und das Signal aufgezeichnet. Währenddessen wird ein Gradient in X-Richtung angelegt. Somit präzedieren die Spins mit unterschiedlichen Frequenzen in Abhängigkeit von der Lage entlang der X-Richtung.<sup>13</sup>

Um ausreichend Informationen für die Abbildung einer Schicht zu erhalten, muss die Messung mit unterschiedlichen Gradientenstärken in Richtung der Phasenkodierung wiederholt werden. Mittels der Fourier-Transformation kann aus den Messsignalen die Intensität der einzelnen Bildpunkte rekonstruiert werden.<sup>13</sup>

#### 2.1.4 Messesequenzen

##### 2.1.4.1 Spinecho-Sequenzen

Die Spinecho-Sequenzen bedienen sich bereits in 2.1.2 dargestellten Techniken, um Spins anzuregen und ein Echo des Signals hervorzurufen. Mittels eines 90-Grad-Pulses wird eine transversale Magnetisierung erzeugt. Aufgrund obig geschilderter Prozesse zerfällt das Signal. Nach der Hälfte der gewünschten Echozeit erfolgt ein 180-Grad-Puls um die Spins umzukehren und ein Echo hervorzurufen.<sup>13</sup>

Das MR-Signal ist abhängig von der Protonendichte der Probe, der Magnetfeldstärke  $B_0$  sowie von der Wahl der Messesequenz bzw. deren Parameter.<sup>14</sup> So kann man durch entsprechende Wahl der Parameter  $T_R$  und  $T_E$  bestimmte Eigenschaften der Probe wie Protonendichte,  $T_1$ - oder  $T_2$ -Relaxivität hervorheben. Man spricht von Protonendichtewichtung ( $PDw$ ),  $T_1$ -Wichtung ( $T_1w$ ) bzw.  $T_2$ -Wichtung ( $T_2w$ ). So erhält man eine  $T_1w$  durch Wahl einer kurzen  $T_R$  sowie einer kurzen  $T_E$ , eine  $T_2w$  durch eine lange  $T_R$  sowie eine lange  $T_E$ , und eine  $PDw$  durch eine lange  $T_R$  und eine kurze  $T_E$ .<sup>11</sup>

Durch Voranstellen eines 180-Grad-Pulses vor die Sequenz erhält man eine Inversion Recovery (IR) Sequenz. Durch den 180-Grad-Puls wird die longitudinale Magnetisierung von  $+z$  auf  $-z$  invertiert, es läuft die longitudinale Relaxation ab. Nach der sogenannten Inversionszeit  $T_I$  folgt die obig beschriebene Spinechosequenz. In Abhängigkeit von  $T_I$  steht eine unterschiedliche Menge an Spins zur Anregung zur Verfügung. Durch geschickte Wahl der Inversionszeit kann so das Signal aus spezifischen Geweben wie Fett

oder Wasser eliminiert werden. Hierzu beginnt man die Sequenz beim Nulldurchlauf der longitudinalen Magnetisierung der Spins des zu unterdrückenden Gewebes.<sup>14</sup>

#### 2.1.4.2 Gradientenecho-Sequenzen

Bei der Gradientenecho-Technik erfolgt die Anregung der Spins ebenfalls durch einen Hochfrequenzpuls. Die Erzeugung eines Echos erfolgt hingegen durch entsprechende Schaltung der Gradientenspulen. Dabei wird durch Anlegen eines Gradienten eine Dephasierung der Spins erreicht. Anschließend erfolgt ein Wechsel der Polarität des Gradienten, um eine Rephasierung der Spins mit Erzeugung eines Echos zu erreichen. Hierdurch ist eine schnellere Messung möglich.<sup>14</sup>

Auch bei Gradientenecho-Sequenzen ist die zur Verfügung stehende Längsmagnetisierung von der Repetitionszeit abhängig. Bei repetitiven Messungen mit relativ kurzer Repetitionszeit stehen zunehmend weniger Spins zur Verfügung. Somit erhält man zunehmend weniger Signal, man spricht von Sättigung. Eine Optimierung ist durch die Verwendung reduzierter Pulswinkel  $\alpha$  möglich. Hierdurch erzeugt man zwar eine geringere transversale Magnetisierung und somit ein geringeres Signal, allerdings verbleibt ein größerer Teil der Magnetisierung in der z-Richtung und steht für die nachfolgende Anregung auch bei kurzen Repetitionszeiten zur Verfügung. Der optimale Flipwinkel für ein maximales Signal ist abhängig von der Repetitionszeit und der Echozeit. Der Zusammenhang wurde von Richard Robert Ernst erarbeitet, welcher 1991 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Der optimale Flipwinkel wird somit auch Ernst-Winkel  $\alpha_E$  genannt.<sup>15</sup>

Bei Gradientenechosequenzen werden lokale Feldinhomogenitäten allerdings nicht ausgeglichen, da ein rephasierender 180-Grad-Puls entfällt. Die Wichtung des Signals ist abhängig von der Repetitionszeit, vom Flipwinkel sowie von der Echozeit. So bewirkt eine Verkürzung der Repetitionszeit sowie eine Vergrößerung des Flipwinkels eine stärkere T1-Wichtung. Eine zunehmende



Echozeit bewirkt eine vermehrte T2\*-Wichtung. Wird hingegen eine kurze Repetitionszeit, ein kleiner Flipwinkel sowie eine kurze Echozeit gewählt, erhält man ein protonengewichtetes Signal.<sup>11</sup>

#### 2.1.4.3 Snapshot-FLASH

Durch Haase et al. wurde die Snapshot-FLASH-Methode beschrieben.<sup>16</sup> Hierbei werden unter Anwendung von kleinen Flipwinkeln und kurzen Repetitionszeiten ebenfalls Echos mittels Gradiententechnik erzeugt. Durch die Präparation des Spins mittels klassischer Sequenzen, welche der FLASH-Sequenz vorgeschaltet werden, können dabei unterschiedliche Wichtungen erzeugt werden. Die Messzeit der FLASH-Sequenz bleibt dabei unverändert. Da bei kurzer Repetitionszeit eine Beeinflussung des Signals durch vorherige Messung besonders ins Gewicht fällt, ist eine vorgeschaltete Dephasierung der Spins (Spoiling) wichtig.<sup>16</sup> Somit stehen rasche Sequenzen zur Bildgebung bei frei wählbarem Kontrast zur Verfügung.<sup>17 18 19</sup> Hierdurch können Bewegungsartefakte minimiert werden, was gerade bei der Magnetresonanztomographie des Herzens von Bedeutung ist.

#### 2.1.5 Kardiale Magnetresonanztomographie<sup>13</sup>

Das Herz stellt ein bewegtes und anatomisch komplexes Organ dar. Eine Bildgebung des Herzens muss diesen Umständen gerecht werden. So setzt die Bearbeitung zahlreicher Fragestellungen optimalerweise eine hohe zeitliche Auflösung der Herzaktion voraus.<sup>13</sup> Dies erreicht man durch eine Triggerung der Bildgebung mittels eines EKG-Signals, welches zusätzlich abgeleitet werden muss, und segmentierte Aufnahme der Bilder über mehrere Herzschläge.<sup>20</sup> Innerhalb eines durchschnittlichen Herzschlags wählt man eine geeignete zeitliche Auflösung, um die unterschiedlichen Phasen der Herzaktion darzustellen. Allerdings korreliert die zeitliche Auflösung negativ mit dem zur Verfügung stehenden Signal-zu-Rausch-Verhältnis.<sup>21</sup>

Zur Darstellung des Herzens gibt es verschiedene etablierte Standardebene<sup>22</sup>. Hierzu zählen der sogenannte Vierkammerblick, der Zweikammerblick sowie die kurzen Herzachsenschnitte. Für bestimmte Fragestellungen kommen weitere Bildebenen wie eine transversale Schnittführung oder Orientierung an anatomischen Strukturen wie dem linksventrikulären Ausflusstrakt in Frage.

Der linksventrikuläre Zweikammerblick stellt den linken Ventrikel und den linken Vorhof dar. Der Vierkammerblick steht senkrecht hierauf und stellt beide Ventrikel sowie beide Vorhöfe dar. Mit beiden Schnitten erhält man bereits eine repräsentative Darstellung des Herzens, allerdings wird nicht das gesamte Organvolumen erfasst.<sup>23</sup> Zur vollständigen Volumetrie bietet sich ein Schichtstapel parallel zur Ebene der kurzen Herzachse an. Diese Ebene steht senkrecht auf den beiden Zuvorgenannten. Durch entsprechende parallele Schichtführung ohne einen Abstand zwischen zwei Schichten kann eine vollständige Erfassung des Herzvolumens erreicht werden.

Zur Standardisierung der Beschreibung regionaler Phänomene existieren verschiedene Modelle, wobei das 17-Segment-Modell eine weite Verbreitung findet.<sup>22</sup> Hierbei unterscheidet man basale, mitventrikuläre und apikale Myokardanteile. Das basale und das mitventrikuläre Myokard werden zirkulär jeweils in 6 Segmente unterteilt, während das apikale Myokard in 4 Segmente unterteilt wird. Der Apex selbst kommt als siebzehntes Segment hinzu. In Abbildung 6 wird diese Einteilung in einem umlaufenden Poldiagramm verdeutlicht.

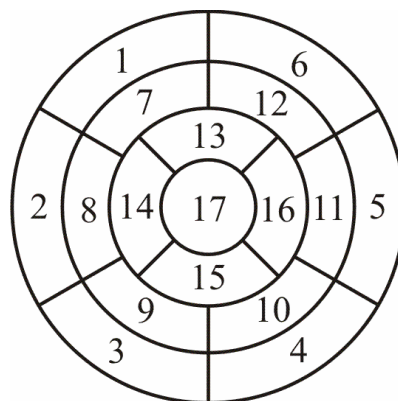


Abbildung 6: Einteilung der 17 myokardialen Segmente-\*

## 2.2 Pharmakologie

### 2.2.1 Propofol

Propofol ist das am häufigsten benutzte parenterale Anesthetikum in den USA.<sup>24</sup> Es besitzt eine hypnotische Wirkung bei fehlendem analgetischen Effekt.<sup>25</sup> Die Halbwertszeit liegt im Bereich von Minuten, sodass zur Aufrechterhaltung einer längeren Narkose häufig mehrfache Bolusgaben notwendig sind.<sup>26</sup> Gleichmäßigere Plasmaspiegel können durch eine kontinuierliche Infusion erreicht werden, weswegen diese Applikationsart bei längeren Eingriffen bevorzugt wird.<sup>27</sup>

Am isolierten Herzen ist unter Propofol ein leicht negativ inotroper Effekt mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität nachweisbar.<sup>28 29</sup> Am isolierten Herzen ist zudem ein negativ chronotroper Effekt nachweisbar.<sup>30</sup> In klinisch verwendeten Dosierungen besteht allerdings kein signifikanter kardiodepressiver Effekt.<sup>31</sup> In vivo beobachtet man einen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Vasodilatation. Die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen bleiben in der klinischen Anwendung hingegen konstant.<sup>32</sup> Durch den Blutdruckabfall sowie der gering negativen Inotropie kommt es zu einer Verringerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sowie zu einer Abnahme des koronaren Blutflusses.<sup>33</sup> Erwähnenswert sind zudem modulatorische Effekte auf die Produktion von Stickstoffmonoxid sowie eine Inhibition der Thrombozytenaggregation.<sup>34</sup>

### 2.2.2 Isofluran

Isofluran ist das weltweit am häufigsten verwendete inhalative Narkotikum. Es bewirkt neben seiner hypnotischen Wirkkomponente auch eine ausgeprägte direkte Muskelrelaxation.<sup>25</sup> Die Relaxation der quergestreiften Skelettmuskulatur ist insbesondere für die kardiale Magnetresonanztomographie eine wichtige Komponente der Narkose, da erst durch die

vollständige Bewegungslosigkeit hochaufgelöste und über mehrere Herzschläge segmentierte Aufnahmen möglich sind.

Aufgrund eines im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika kleinen Verteilungskoeffizienten ist eine schnelle Veränderung der Narkosetiefe möglich.<sup>25</sup> Der molekulare Wirkmechanismus ist bis heute ungeklärt, vermutet werden insbesondere Interaktionen am Rezeptor für  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA).<sup>35</sup> Am isolierten Rattenherz beziehungsweise an isolierten Kardiomyocyten zeigt sich eine negativ inotrope Wirkung.<sup>36 37</sup> Als klinisch relevante kardiovaskuläre Nebenwirkung ist eine deutliche systemische Vasodilatation zu nennen. Aufgrund der Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes kommt es zu einem Dosis-abhängigen Blutdruckabfall.<sup>38</sup> Zudem ist Isofluran ein potenter Vasodilatator an den Koronararterien, sodass es trotz des abfallenden systemischen Blutdrucks zu einer Erhöhung des koronaren Blutflusses kommt.<sup>39</sup> Die theoretischen Befürchtungen eines koronaren Steal-Phänomens konnten tierexperimentell sowie bei Messungen am Menschen nicht beobachtet werden.<sup>40 41 42</sup> Unter der obig beschriebenen Abnahme des peripheren Widerstandes sowie einer geringen kompensatorischen Zunahme der Herzfrequenz beobachtet man ein unverändertes Herzminutenvolumen unter Isofluran.<sup>43</sup>

### 2.2.3 Pancuronium

Pancuronium ist ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans. Es wirkt als kompetitiver Antagonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor und konkurriert somit mit dem natürlichen Neurotransmitter Acetylcholin um die Bindung am Acetylcholinrezeptor, welcher insbesondere in der quergestreiften Muskulatur an der neuromuskulären Synapse exprimiert wird.<sup>24</sup> Es resultiert eine schlaffe Lähmung der quergestreiften Muskulatur. Die Halbwertszeit ist mit 110-160 min vergleichsweise lang.<sup>25</sup> Durch wiederholte Gaben kann die Muskelrelaxation aufrecht erhalten werden, falls längere Untersuchungszeiten benötigt werden. Durch die Kombination eines Narkotikums mit dem Muskelrelaxanz Pancuronium kann beispielsweise eine besonders tiefe Muskelrelaxation

erreicht werden oder andere Narkotika eingespart werden. Insbesondere bei der Kombination mit Propofol, welches selbst kaum muskelrelaxierend wird, können zudem die Teilkomponenten der Narkose selektiv gesteuert werden.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### **3.1.1 Auswahl der Tiere**

Als Versuchstiere wurden weibliche Wistar-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland) verwendet. Sie hatten freien Zugang zu Wasser und Futter (Standard-1320-Ratte/Maus-Haltungsdiät [Altromin, Lage, Deutschland]). Das Raumklima wurde auf eine Lufttemperatur von 20°C mit einer Luftfeuchtigkeit von 55% geregelt. Mittels künstlicher Lichtquellen wurde ein Tag-Nacht-Rhythmus von je 12 Stunden Licht bzw. Dunkelheit geschaffen.

##### **3.1.2 Magnetresonanztomograph**

Die Messungen wurden an einem MR-Tomographen BioSpec 70/21 (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland) durchgeführt. Hierbei steht ein horizontal ausgerichtetes Magnetfeld mit einer magnetischen Flussdichte von  $B_0 = 7.05T$  zur Verfügung. Somit ergibt sich für freie Protonen eine Larmorfrequenz von 300 MHz. Die zylinderförmige Bohrung im Magneten hat einen Durchmesser von 210 mm und ist auf einer Länge von 72 mm nutzbar.

Als Sendespule diente eine Birdcage-Quadratspule von Bruker Biospin (Rheinstetten, Deutschland), als Empfangsspule eine zirkulär polarisierte Oberflächenspule von Rapid Biomedical (Würzburg, Deutschland).

#### **3.2 Methoden**

##### **3.2.1 Narkosetechnik**

Als vorbereitende Maßnahme erfolgte die Erfassung des Körpergewichts der Versuchstiere. Zur Durchführung einer MRT-Messung erfolgte eine Narkose des Versuchstieres, welche je nach Gruppenzugehörigkeit intravenös mittels Propofol bzw. inhalativ mittels Isofluran durchgeführt wurde. In der dritten Gruppe wurde eine intravenöse Narkose mittels Propofol mit einer einmaligen intravenösen Bolusgabe von Pancuronium kombiniert.

Durch die Narkose wurde regelhaft eine Apnoe des Tieres induziert und das Tier kontrolliert beatmet. Somit bestand die Möglichkeit, MR-Messungen bei Atemstillstand durch Pausieren der Beatmung durchführen zu können und so die Bildqualität zu erhöhen. Die Bewegungslosigkeit des Versuchstieres sowie die Toleranz von kurzen Apnoephasen war für uns zudem ein wichtiger Parameter zur Steuerung der Narkosetiefe, da ein erweitertes Monitoring der Narkosetiefe in der Hochfeld-Magnetresonanz-Umgebung nicht verfügbar ist.

In der Propofol-Gruppe erfolgte die Narkoseeinleitung mittels einer auf das Körpergewicht adaptierten intraperitonealen Bolusgabe von 100 mg/kg Propofol. Anschließend erfolgt die endotracheale Intubation mittels einer humanen Venenverweilkanüle unter Zuhilfenahme einer Lichtquelle, welche von ventral auf den Thorax gerichtet wurde. Eine kontrollierte Beatmung mittels eines Kleintier-Respirators (Rodent Ventilator Typ 7025, Hugo Sachs Elektronik, March, Deutschland) wurde initiiert, wobei ein Atemzugvolumen von 2,8 ml sowie eine Atemfrequenz von 90/min gewählt wurden, einem Atemminutenvolumen von 252 ml/min entsprechend. Hierbei wählten wir bewusst eine geringe Hyperventilation, um die Toleranz der Apnoe-Phasen während der MR-Messung zu verbessern. Zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte eine kontinuierliche Infusion von Propofol über die Schwanzvene, wobei die Dosis empirisch so gewählt wurde, sodass eine hinreichende Narkosetiefe zur Durchführung der MR-Messungen bestand. Die so verwendete Dosis lag bei 15 – 25 mg/kg/h.

In der Isofluran-Gruppe erfolgte die Narkoseeinleitung direkt inhalativ mittels 4% Isofluran. Nach Eintritt der Bewusstlosigkeit erfolgten eine endotracheale Intubation sowie eine kontrollierte Beatmung wie bereits für die Propofolgruppe beschrieben. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch eine Inhalationsnarkose mit 1,5%-igem Isofluran (Vapor2000, Firma Dräger, Lübeck, Deutschland).

In der dritten Gruppe wurde Propofol in Kombination mit dem Muskelrelaxanz Pancuronium eingesetzt. Hierzu wurde zunächst eine intravenöse Narkose mittels Propofol analog zu obigen Ausführungen eingeleitet. Anschließend erfolgte eine einmalige Bolusgabe von 50 µg/kg Pancuronium intravenös. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mittels kontinuierlicher Infusion von Propofol, wobei die Dosis empirisch ebenfalls so gewählt wurde, dass kurze Apnoe-Phasen zur Durchführung der MR-Messungen toleriert wurden.

### 3.2.2 Versuchsvorbereitung

Zur Durchführung der Messungen wurde das narkotisierte Tier auf einer speziellen Schiene in Rückenlage fixiert. Um ein Auskühlen des Tieres und damit eine Veränderung der hämodynamischen Parameter zu verhindern, wurde als Unterlage eine MR-taugliche Heizmatte verwendet. Zur EKG-Triggerung erfolgte die Ableitung des EKG-Signals mittels Klebeelektroden. Oben genannte Spulen wurden entsprechend positioniert.

### 3.2.3 Messesequenz

Zur Messung wurde eine schnelle, EKG-getriggerte Cine-FLASH-Sequenz verwendet. Zur Erfassung des Herzvolumens erfolgte die Aquisition eines lückenlosen Kurzachsen-Schichtstapels mit einer Schichtdicke von 1 mm. Zur Verbesserung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses und Unterdrückung von Artefakten erfolgte eine Mittelung über jeweils zwei Messungen. Die relevanten Parameter der Sequenz sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Beatmung des Tieres wurde für jede Messung intermittierend gestoppt. Die EKG-Triggerung erfolgte mittels einer Trigger-Einheit von Rapid Biomedical (Würzburg, Deutschland). Durch solch eine CINE-Sequenz wurde die Herzaktion mit 12 zeitversetzten Frames pro Herzschlag zeitlich aufgelöst dargestellt. Die gewonnenen Bilder bildeten dann die Grundlage für die anschließende Berechnung der Morphologie- und Funktionsparameter.



**Tabelle 1: Parameter des CINE-Sequenz**

<b>Variable</b>	<b>Wert</b>
<b>Repetitionszeit</b>	$T_R = 3,2ms$
<b>Echozeit</b>	$T_E = 1,690ms$
<b>Flipwinkel</b>	$\alpha = 40^\circ$
<b>Field of View</b>	$50mm \times 50mm$
<b>Schichtdicke</b>	1mm
<b>Matrix</b>	$128 \times 128$
<b>Repetitionen</b>	2

#### 3.2.4 Postprocessing

Die Auswertung der funktionellen Parameter erfolgte semiautomatisch unter Zuhilfenahme einer von der Arbeitsgruppe entwickelten Software, welche auf der Interactive Data Language (IDL, Creabo GmbH, Deutschland) basiert. Zunächst erfolgte eine zeitlich aufgelöste Darstellung der Herzaktion in den Aufnahmen der kurzen Herzachse. Hierbei wurde der Zeitpunkt der Enddiastole beziehungsweise der Endsystole festgelegt. Anschließend erfolgte in beiden Phasen sowie in allen Kurzachsschnitten jeweils eine Konturierung des linksventrikulären Endokards sowie des Epikards. Im Bereich des Septums folgt die Epikardkontur der Grenze des kompakten Septummyokards zu den rechtsventrikulären Trabekeln. Durch Multiplikation der somit erhaltenen Flächen mit der Schichtdicke erhält man das Volumen der jeweils umfahrenen Struktur. Durch Summation der Volumina in den verschiedenen Schichten und die nahtlose Abbildung des gesamten Herzens kann somit eine vollständige Erfassung erfolgen.

Aus den über alle Kurzachs-Schichten addierten Volumina innerhalb der Endokardkontur erhält man unmittelbar das enddiastolische Volumen (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV) des linken Ventrikels. Durch Subtraktion des EDV von dem Volumen innerhalb des Epikards in der Enddiastole erhält man das Volumen des linksventrikulären Myokards. Dieses Volumen wäre prinzipiell auch in der Endsystole auswertbar, allerdings ist hier aufgrund der kontraktionsbedingt schlechteren Abgrenzbarkeit von Trabekeln sowie der Papillarmuskeln mit einer erhöhten Ungenauigkeit zu rechnen. Aus dem Myokardvolumen lässt sich unter Annahme einer Myokarddichte von  $1,05 \text{ g/cm}^3$  die linksventrikuläre Myokardmasse (LVMM) berechnen.

Weitere relevante Parameter lassen sich folgendermaßen berechnen: Das Schlagvolumen (SV) bezeichnet die Differenz aus EDV und ESV. Unter Ejektionsfraktion (EF) versteht man  $\text{SV}/\text{EDV}$ . Während der Messung erfolgt zudem eine Dokumentation der Herzfrequenz über das abgeleitete EKG. Das Herzzeitvolumen (CO) erhält man durch Multiplikation der Herzfrequenz mit dem Schlagvolumen.

### 3.2.5 Statistische Analyse

Es erfolgte ein paarweiser Vergleich der Versuchsgruppen. Die Nullhypothese lautet, es bestehe kein Unterschied zwischen je zwei Versuchsgruppen.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Für jede zu untersuchende Größe  $x_i$  erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittels  $\bar{x}$ , der Standardabweichung  $s(x)$  sowie des Standardfehlers des Mittelwertes  $s(\bar{x})$ , wobei  $n$  die Anzahl der Versuchstiere einer Gruppe ist.<sup>44</sup>

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s(x) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s(\bar{x}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n - 1)}}$$

Die Ergebnisse werden in dieser Arbeit – soweit nicht gesondert gekennzeichnet – in der Form  $\bar{x} \pm s(\bar{x})$  angegeben. Zur Überprüfung der Nullhypothese anhand der Mittelwerte zweier Stichproben wurde ein zweiseitiger t-Test für zwei unabhängige Stichproben unterschiedlicher Varianz durchgeführt. Hierzu wird die Testprüfgröße  $t$  berechnet:<sup>44</sup>

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s(x_1)^2}{n_1} + \frac{s(x_2)^2}{n_2}}}$$

Die Prüfgröße  $t$  wird mit einer t-Verteilung verglichen, wobei sich deren Freiheitsgrade  $d.f.$  nach folgender Formel berechnen.<sup>44</sup>

$$d.f. = \frac{\left(\frac{s(x_1)^2}{n_1} + \frac{s(x_2)^2}{n_2}\right)^2}{\left(\frac{s(x_1)^2}{n_1}\right)^2 / (n_1 - 1) + \left(\frac{s(x_2)^2}{n_2}\right)^2 / (n_2 - 1)}$$

Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn die errechnete Prüfgröße  $t$  außerhalb des vom Signifikanzniveau abhängigen Vertrauensintervalls der t-Verteilung liegt.<sup>45</sup> In diesem Fall gilt die Alternativhypothese:

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

## 4 Ergebnisse

Es konnten insgesamt 21 Tiere untersucht werden, und zwar acht in der Propofol-Gruppe, acht in der Isofluran-Gruppe, und fünf in der dritten Gruppe, in welcher die Kombination von Propofol und Pancuronium untersucht wurde. Das Körpergewicht der Versuchstiere war in allen Versuchsgruppen im Mittel identisch, mit  $277 \pm 5$  g in der Propofol-Gruppe, mit  $280 \pm 10$  g in der Isofluran-Gruppe und  $273 \pm 10$  g in der dritten Gruppe. Hinsichtlich der mittels MR-Messung bestimmten linksventrikulären Masse bestand in den drei Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied, mit  $524 \pm 15$  mg in der Propofol-Gruppe,  $538 \pm 20$  mg in der Isofluran-Gruppe und  $525 \pm 43$  mg in der dritten Gruppe. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen war in den drei Gruppen paarweise verglichen signifikant unterschiedlich, in der Propofol-Gruppe mit  $203 \pm 14$   $\mu$ l, in der Isofluran-Gruppe mit  $344 \pm 8,4$   $\mu$ l, in der dritten Gruppe mit  $266 \pm 20$   $\mu$ l. Auch das linksventrikuläre Schlagvolumen war paarweise verglichen signifikant unterschiedlich, in der Propofol-Gruppe mit  $144 \pm 6,2$   $\mu$ l, gegenüber der Isofluran-Gruppe mit  $224 \pm 7,8$   $\mu$ l, sowie  $182 \pm 9,3$   $\mu$ l in der dritten Gruppe. In der Ejektionsfraktion, also dem Verhältnis von SV zu EDV, zeigte sich hingegen mit  $68,6 \pm 2,7$  % in der Propofol-Gruppe,  $65,3 \pm 1,6$  % in der Isofluran-Gruppe und  $69,0 \pm 2,2$  % in der dritten Gruppe jeweils kein signifikanter Unterschied. Die Herzrate war in den drei Gruppen paarweise verglichen signifikant unterschiedlich, in der Propofol-Gruppe mit  $263 \pm 11$  Schlägen pro Minute (bpm), in der Isofluran-Gruppe mit  $326 \pm 9$  bpm, in der dritten Gruppe mit  $295 \pm 5,5$  bpm. Das Herzminutenvolumen als berechneter Parameter war ebenfalls in den drei Gruppen paarweise verglichen signifikant unterschiedlich, mit  $42,4 \pm 1,9$  ml/min in der Propofol-Gruppe,  $73,1 \pm 2,9$  ml/min in der Isofluran-Gruppe und  $53,5 \pm 2,8$  ml/min in der dritten Gruppe. Eine tabellarische Übersicht mit Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus findet sich in Tabelle 2, eine graphische Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgt in den Abbildungen 7 bis 13.

**Tabelle 2: Übersicht der Messwerte**

Variable	Propofol n=8	Isofluran n=8	Propofol+ Pancuronium n=5
<b>Gewicht des Versuchstieres [g]</b>	277 ± 5	280 ± 10	273 ± 10
	p=0,80		p=0,63
	p=0,73		
<b>linksventrikuläre Masse (LVMM) [mg]</b>	524 ± 15	538 ± 20	525 ± 43
	p=0,60		p=0,81
	p=0,98		
<b>enddiastolisches Volumen (EDV) [µl]</b>	203 ± 14	344 ± 8,4	266 ± 20
	p<0,001		0,0183
	p=0,0445		
<b>Schlagvolumen (SV) [µl]</b>	144 ± 6,2	224 ± 7,8	182 ± 9,3
	p<0,001		p=0,0073
	p=0,0134		
<b>Ejektionsfraktion (EF) [%]</b>	68,6 ± 2,7	65,3 ± 1,6	69,0 ± 2,2
	p=0,32		p=0,21
	p=0,91		
<b>Herzrate (HR) [bpm]</b>	263 ± 11	326 ± 9,0	295 ± 5,5
	p<0,001		p=0,0172
	p<0,0324		
<b>Herzminutenvolumen (CO) [ml/min]</b>	42,4 ± 1,9	73,1 ± 2,9	53,5 ± 2,8
	p<0,001		p<0,001
	p=0,0162		

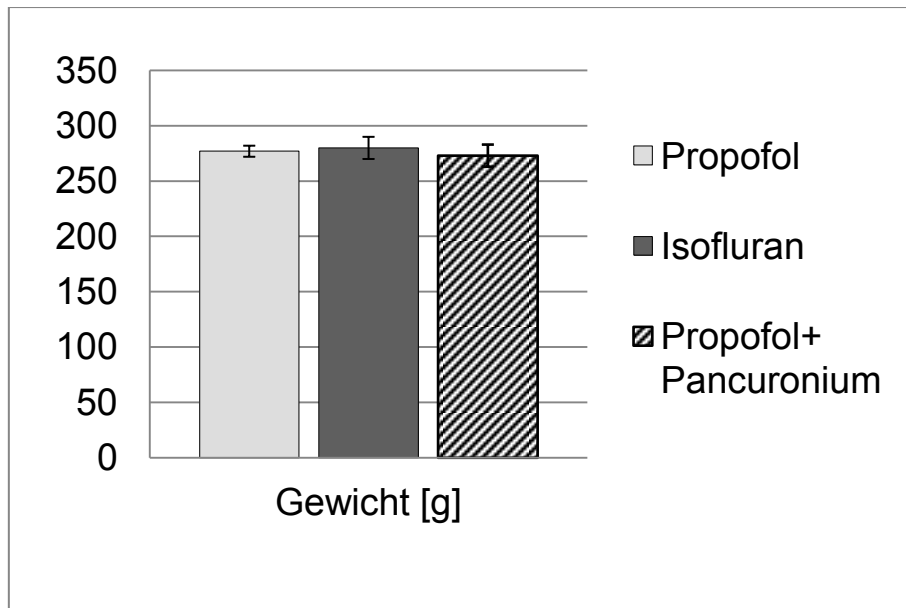


Abbildung 7: Gewicht der Versuchstiere

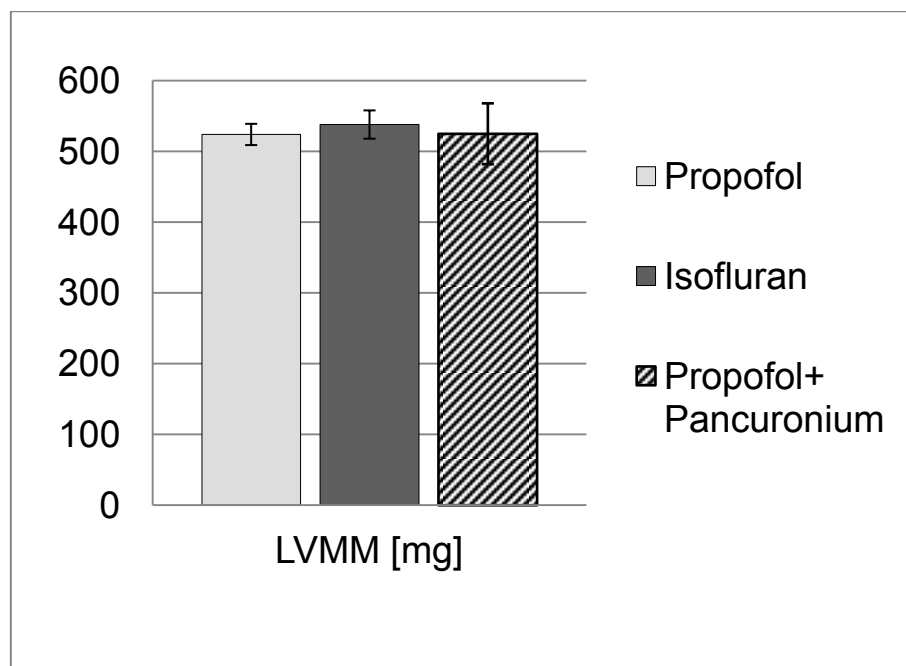


Abbildung 8: linksventrikuläre Masse (LVMM)

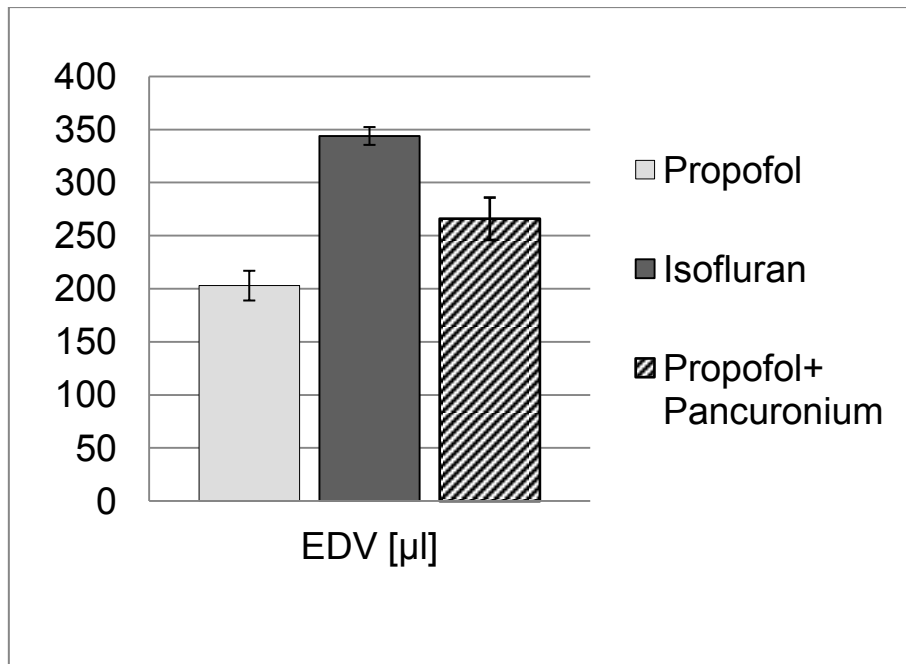


Abbildung 9: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (EDV)

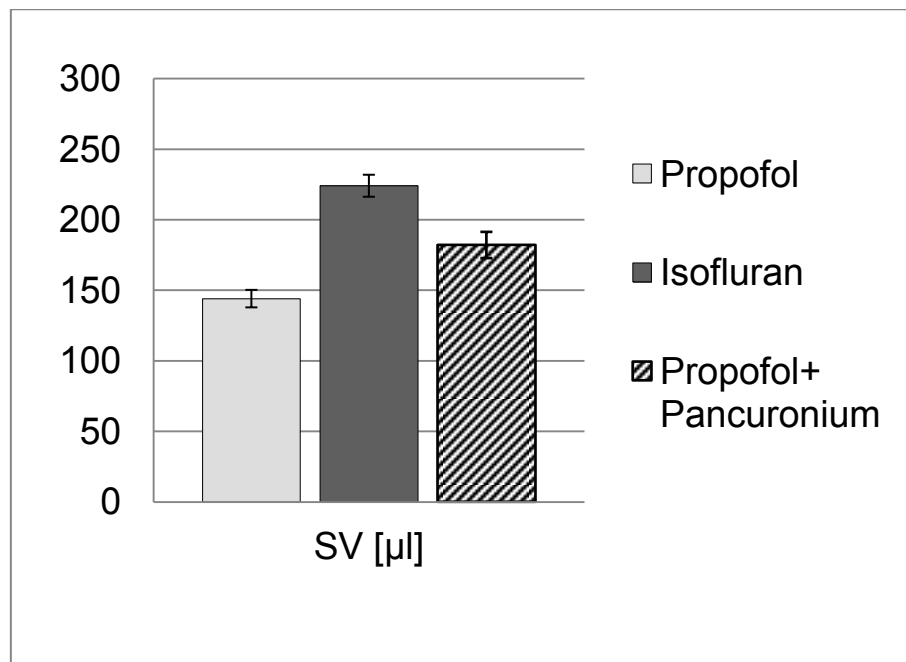


Abbildung 10: linksventrikuläres Schlagvolumen (SV)

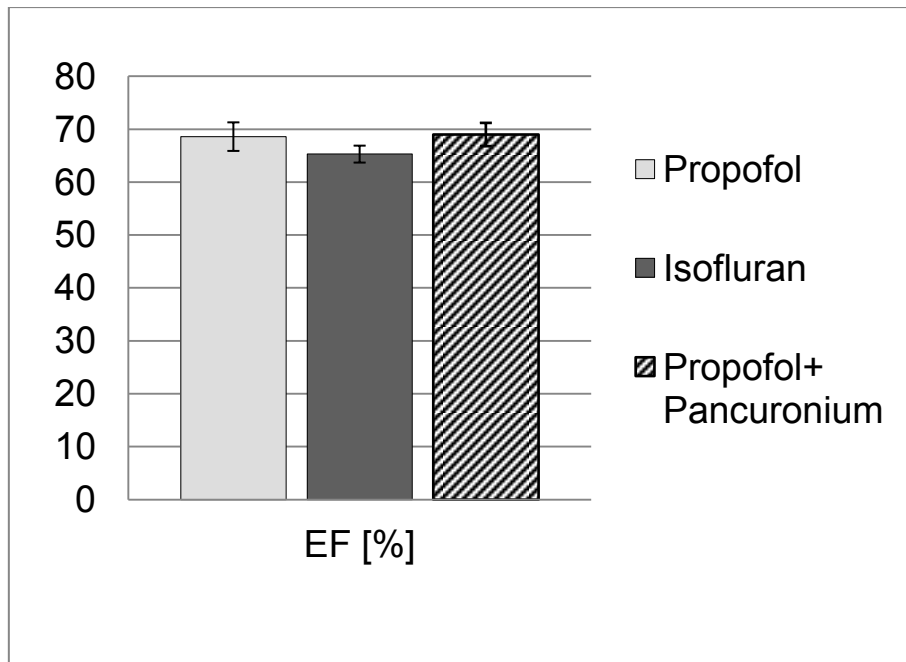


Abbildung 11: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)

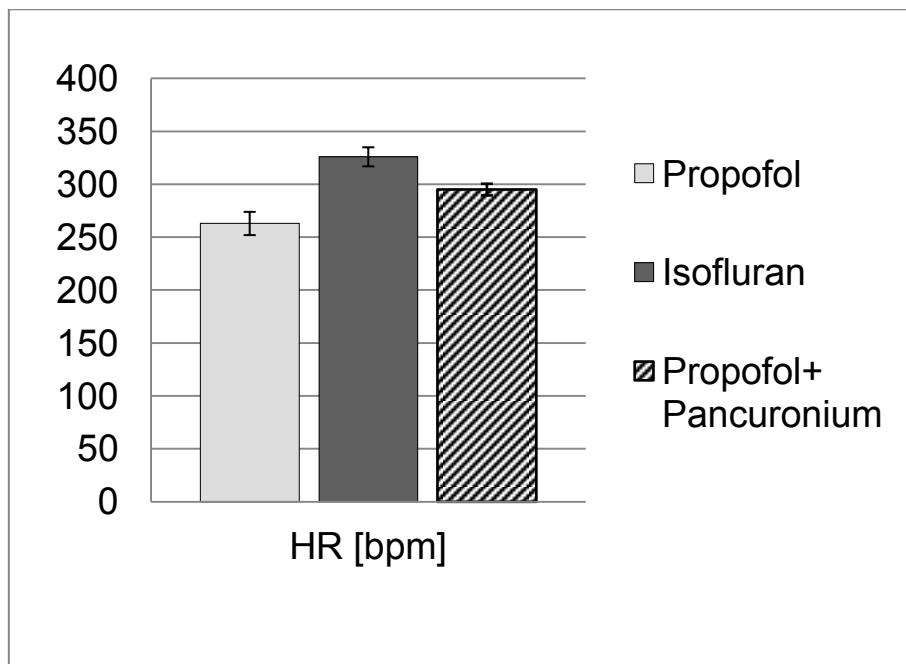


Abbildung 12: Herzrate (HR)



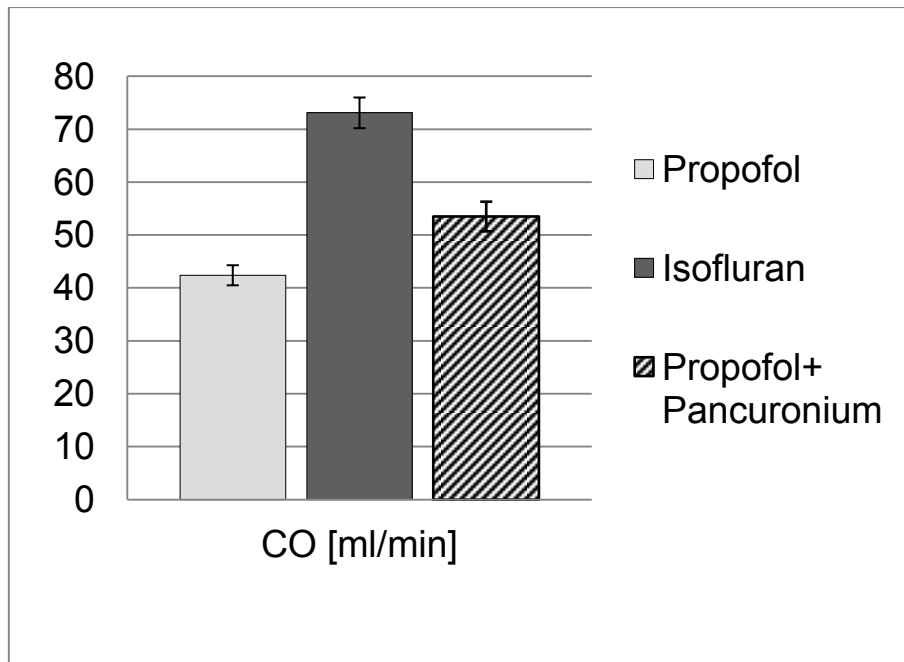


Abbildung 13: Herzminutenvolumen (CO)

## 5 Diskussion

Das in allen Gruppen gleiche Körpergewicht der Versuchstiere kommt durch das gleiche Lebensalter der Populationen zum Messzeitpunkt zustande und zeigt eine gute Vergleichbarkeit der identisch vorbehandelten Versuchstiere auf. Aufgrund einer Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Herzgröße<sup>46</sup> ist ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der linksventrikulären Masse zu erwarten. Die gute Übereinstimmung dieses mittels MRT gemessenen Parameters in den drei Gruppen weist auf eine hohe Reliabilität der kardialen Magnetresonanztomographie hin.

Das enddiastolische Volumen sowie das Schlagvolumen waren in der Propofol-Gruppe signifikant niedriger als in der Isoflurangruppe, in der dritten Gruppe jeweils signifikant größer als in der Propofol-Gruppe und jeweils signifikant kleiner als in der Isofluran-Gruppe. Beide Parameter sind abhängig von der Vorlast, von der Nachlast sowie von der Kontraktilität des Ventrikels.<sup>47</sup> Wie obig bereits aufgeführt bewirken Propofol und Isofluran beide eine deutliche Vasodilatation und somit Nachlastsenkung. Für Propofol wurde zudem eine Verringerung des Sympathikotonus beschrieben<sup>48</sup>, welche zu einer Reduktion des venösen Rückstroms und somit Vorlastsenkung führt. Zudem lässt sich bei beiden Narkotika – wie bereits oben ausgeführt – eine negativ inotrope Wirkung nachweisen.<sup>28 36 37</sup>

Welchen Anteil die verschiedenen genannten Faktoren an den unterschiedlichen kardialen Funktionsparametern haben, welche in den drei Gruppen festgestellt wurden, lässt sich aufgrund der erhobenen Parameter nicht eindeutig beantworten. So wäre beispielsweise als Ursache für das gemessene niedrigere enddiastolische Volumen von Propofol gegenüber Isofluran eine stärkere Vasodilatation denkbar. Zur weiteren Aufarbeitung der genauen Ursachen dieses Sachverhalts wären invasive hämodynamische Untersuchungen hilfreich. Diese führen als invasive Maßnahme beim Kleintier jedoch andererseits regelhaft zum Tod des Versuchstiers und stehen damit

dem Ziel einer nicht-invasiven und gegebenenfalls repetitiven Messung mittels Magnetresonanztomographie entgegen.

Während Isofluran eine gute muskelrelaxierende Wirkkomponente besitzt, ist diese bei der alleinigen Verwendung von Propofol kaum vorhanden. Eine völlige Bewegungslosigkeit sowie die Toleranz von kurzen Apnoe-Phasen sind jedoch für das Gelingen der kardialen Magnetresonanztomographie im Tiermodell essentiell. Daher wurde in der dritten Versuchsgruppe der Effekt einer Kombination von Propofol mit dem Muskelrelaxanz Pancuronium untersucht. Durch Hinzufügen einer Muskelrelaxation wird die Propofol-Narkose hinsichtlich der kardialen Funktionsparameter einer Narkose mit Isofluran ähnlicher. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Teil des Unterschieds hinsichtlich der kardialen Funktionsparameter zwischen der Propofol- und der Isofluran-Gruppe aufgrund einer unterschiedlichen Muskelrelaxation bestanden haben.

Nicht auszuschließen ist, dass eine unterschiedliche Narkosetiefe möglicherweise zu dem Unterschied in den den drei Gruppen beigetragen haben könnte. Gängige Methoden zum erweiterten Monitoring der Narkosetiefe wie die Relaxometrie oder Enzephalographie kommen aufgrund des starken Magnetfelds für die Magnetresonanztomographie nicht in Frage. Als klinisch beobachtbaren Parameter für eine ausreichende Narkosetiefe während der Messungen wurde das Erreichen einer vollständigen Bewegungslosigkeit sowie Apnoe des Versuchstieres gewählt. Es ergaben sich klinisch bei den Versuchsdurchführungen jedoch keine erhärtenden Hinweise für eine unterschiedliche Narkosetiefe. Dennoch kann abschließend nicht sicher bewiesen werden, inwieweit die Narkosetiefen in den Versuchsgruppen vergleichbar waren oder ob vielmehr unterschiedliche intrinsische Eigenschaften der Narkotika zu Veränderungen der hämodynamischen Einflussgrößen wie Vorlast, Nachlast oder Kontraktilität geführt haben.

Der errechnete Parameter der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigt keinen signifikanten Unterschied in den drei Gruppen. Die gleichsinnigen

Veränderungen von enddiastolischem Volumen und Schlagvolumen führen rechnerisch jeweils zu einer normalen Ejektionsfraktion, welche auch als Surrogatparameter für die Herzfunktion dient. Wie bereits obig aufgeführt besteht bei beiden Narkotika eine allenfalls geringe kardiodepressive Wirkung, sodass die normwertigen Ejektionsfraktionen dieses Bild bestätigen.

Unter Propofol zeigt sich eine signifikant niedrigere Herzfrequenz im Vergleich zur Isofluran-Gruppe. Die Kombination von Propofol mit Pancuronium führt zu einer Herzfrequenz während der Narkose, welche signifikant höher ist als unter Propofol alleine, jedoch niedriger ist als unter Isofluran. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass es durch die Gabe von Pancuronium zu einem Blutdruckabfall kommen kann, sodass eine höhere Herzfrequenz in der dritten Gruppe als in der Propofol-Gruppe am ehesten im Sinne eines Barorezeptorreflex zu werten ist. Eine Veränderung der Herzfrequenz kann zudem auch durch eine direkte Wirkung auf das vegetative Nervensystem sowie die Schrittmacherzellen im Herzen zustande kommen. Aus klinischen Studien sind eine Inhibition des sympathischen Nervensystems sowie eine Störung des Barorezeptorreflexes durch Propofol bekannt.<sup>48</sup>

Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus dem Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz. Da beide Parameter wie obig ausgeführt unter den beiden Narkosetechniken differieren, ergeben sich für die errechneten Herzzeitvolumina ebenfalls signifikante Unterschiede. Bemerkenswert ist, dass das Herzzeitvolumen unter Isofluran mehr als 70% größer war als in der Propofol-Gruppe. Eine Zunahme der äußeren Herzarbeit geht auch mit einer Zunahme des kardialen Sauerstoffverbrauchs einher, was insbesondere bei MRT-Messungen an Versuchstieren mit Herzerkrankungen relevant sein könnte. Allerdings bewirkt Isofluran auch eine koronare Vasodilatation, welche mit einer im Verhältnis zum Sauerstoffbedarf überproportionalen Verbesserung des subendokardialen Blutflusses einhergeht.<sup>39 42</sup> Insgesamt überwiegt somit ein kardioprotektiver Effekt, welcher in tierexperimentellen Studien sowie auch an Untersuchungen am Menschen nachgewiesen wurde.<sup>41</sup>

Abschließend ist festzustellen, dass sich die kardialen Funktionsparameter unter den untersuchten Narkosetechniken teilweise deutlich unterscheiden. Somit ist ein sinnvoller Vergleich von Versuchsreihen mit unterschiedlichen Narkosetechniken nicht möglich. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Festlegung der Narkosetechnik vor Beginn einer Versuchsreihe und deren Konstanzhaltung über die gesamte Versuchsdauer.

## **6 Zusammenfassung**

Die Magnetresonanztomographie stellt den Goldstandard zur kardialen Funktionsdiagnostik dar und ermöglicht die nicht-invasive Analyse der Herzfunktion mit valider Bestimmung von Volumina, Flüssen sowie der Ejektionsfraktion in vivo. In unserer Arbeitsgruppe erfolgt eine stetige Weiterentwicklung der Methode am Rattenmodell, wobei regelhaft eine Narkose des Versuchstiers notwendig ist. Im Rahmen meiner Arbeit wurde der Effekt verschiedener Narkoseformen auf die Herzfunktion untersucht. Dabei wurde eine Isoflurannarkose einer Narkose mittels Propofol sowie Propofol in Kombination mit Pancuronium gegenübergestellt. Hierbei zeigen sich teilweise deutliche Unterschiede in den kardialen Funktionsparametern während der Untersuchung. Hieraus ist zu folgern, dass ein sinnvoller Vergleich der Herzfunktion von Versuchsreihen mit unterschiedlicher Narkosetechnik problematisch ist. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Festlegung der Narkosetechnik vor Beginn einer Versuchsreihe in der kardiovaskulären Forschung und deren Konstanzhaltung über die gesamte Versuchsdauer.

### **Abstract english**

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is considered the current gold standard for in vivo-analysis of cardiac structure and function. Our workgroup is concentrating on developing cardiac MRI techniques in small animal models, which generally requires anaesthesia of the animal. In the current study, the effects of the narcotics Isoflurane vs. Propofol vs. Propofol in combination with Pancuronium on functional cardiac parameters measured by cardiac MRI were analyzed. The results reveal major differences of the acquired functional cardiac parameters in animals anaesthetized with Isoflurane, Propofol, or Propofol in combination with Pancuronium, respectively. This highlights the importance of establishing a specific anaesthesia technique and keeping it unchanged during an entire MRI study.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Freier Induktionszerfall (adaptiert nach Reiser <sup>8</sup> ).....	5
Abbildung 2: Longitudinale Relaxation (adaptiert nach Weishaupt <sup>6</sup> ).....	6
Abbildung 3: T1-Relaxation (adaptiert nach Reiser <sup>8</sup> ) .....	7
Abbildung 4: Transversale Relaxation (adaptiert nach Weishaupt <sup>6</sup> ).....	8
Abbildung 5: T2-Relaxation (adaptiert nach Reiser <sup>8</sup> ) .....	9
Abbildung 6: Einteilung der 17 myokardialen Segmente .....	14
Abbildung 7: Gewicht der Versuchstiere .....	26
Abbildung 8: linksventrikuläre Masse (LVMM).....	26
Abbildung 9: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (EDV).....	27
Abbildung 10: linksventrikuläres Schlagvolumen (SV) .....	27
Abbildung 11: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF).....	28
Abbildung 12: Herzrate (HR) .....	28
Abbildung 13: Herzminutenvolumen (CO).....	29

## 8 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> A H Mahnken, R W Günther, and G A Krombach, “Grundlagen der linksventrikulären Funktionsanalyse mittels MRT und MSCT,” *Fortschr Röntgenstr* 176, no. 10 (October 2004): 1365–1379.
- <sup>2</sup> G Pons-Lladó, “Assessment of Cardiac Function by CMR,” *European Radiology* 15 Suppl 2 (February 2005): B23–32.
- <sup>3</sup> W Gregory Hundley et al., “ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: a Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents,” *Journal of the American College of Cardiology* 55, no. 23 (June 8, 2010): 2614–2662.
- <sup>4</sup> V Hombach et al., “Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz,” *Herz* 36, no. 2 (March 2011): 84–93.
- <sup>5</sup> J Mehra, *The Historical Development of Quantum Theory* (New York: Springer, 1982).
- <sup>6</sup> D Weishaupt, *Wie Funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, 6. Aufl. (Heidelberg: Springer, 2009).
- <sup>7</sup> K Hausser, *NMR Für Mediziner und Biologen: Strukturbestimmung, Bildgebung, In-vivo-Spektroskopie* (Berlin, New York: Springer, 1989).
- <sup>8</sup> M Reiser, *Magnetresonanztomographie* (Berlin, Heidelberg: Springer, 2002).
- <sup>9</sup> P J Mohr, B N Taylor, and D B Newell, “CODATA Recommended Values of the Fundamental Physical Constants: 2006,” *Reviews of Modern Physics* 80, no. 2 (June 6, 2008): 633.
- <sup>10</sup> F. Bloch, W. W. Hansen, and M. Packard, “The Nuclear Induction Experiment,” *Physical Review* 70, no. 7–8 (October 1, 1946): 474.
- <sup>11</sup> D Yousem, *Neuroradiology: The Requisites*, 3rd ed. (Philadelphia PA: Mosby/Elsevier, 2010).



- <sup>12</sup> P C Lauterbur, "Image Formation by Induced Local Interactions. Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. 1973," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 244 (July 1989): 3–6.
- <sup>13</sup> R V Mulkern and T Chung, "From Signal to Image: Magnetic Resonance Imaging Physics for Cardiac Magnetic Resonance," *Pediatric Cardiology* 21, no. 1 (February 2000): 5–17.
- <sup>14</sup> W R Nitz and P Reimer, "Contrast Mechanisms in MR Imaging," *European Radiology* 9, no. 6 (1999): 1032–1046.
- <sup>15</sup> Michael Carl et al., "Optimization of RF Excitation to Maximize Signal and T2 Contrast of Tissues with Rapid Transverse Relaxation," *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 64, no. 2 (August 2010): 481–490.
- <sup>16</sup> A Haase, "Principles and Applications of FLASH NMR Imaging," *Magma: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine* 2, no. 3 (October 1994): 157–160.
- <sup>17</sup> D Henrich, A Haase, and D Matthaei, "3D-snapshot Flash NMR Imaging of the Human Heart," *Magnetic Resonance Imaging* 8, no. 4 (1990): 377–379.
- <sup>18</sup> P M Jakob and A Haase, "Scan Time Reduction in Snapshot FLASH MRI," *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 24, no. 2 (April 1992): 391–396.
- <sup>19</sup> D Chien et al., "Advances in Cardiac Applications of Subsecond Flash MRI," *Magnetic Resonance Imaging* 8, no. 6 (1990): 829–836.
- <sup>20</sup> J L Boxerman et al., "Advanced MR Imaging Techniques for Evaluation of the Heart and Great Vessels," *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 18, no. 3 (June 1998): 543–564.
- <sup>21</sup> P M Jakob and A Haase, "Basic Pulse Sequences for Fast Cardiac MR Imaging," *Magma (New York, N.Y.)* 6, no. 2–3 (September 1998): 84–87.

- <sup>22</sup> M Cerqueira et al., “Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: a Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association,” *Circulation* 105, no. 4 (January 29, 2002): 539–542.
- <sup>23</sup> H B Pfluger et al., “One- and Two-dimensional Estimation of Right and Left Ventricular Size and Function-comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging Volumetric Analysis,” *Heart, Lung & Circulation* 19, no. 9 (September 2010): 541–548.
- <sup>24</sup> A Gilman, *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics* (New York: McGraw-Hill Medical Publishing Div., 2006).
- <sup>25</sup> Thomas Karow, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*, 18. ed. (Pulheim: Selbstverl. des Verf., 2010).
- <sup>26</sup> V M Lukasik and R J Gillies, “Animal Anaesthesia for in Vivo Magnetic Resonance,” *NMR in Biomedicine* 16, no. 8 (December 2003): 459–467.
- <sup>27</sup> M S Langley and R C Heel, “Propofol. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous Anaesthetic,” *Drugs* 35, no. 4 (April 1988): 334–372.
- <sup>28</sup> R M Grounds et al., “The Haemodynamic Effects of Intravenous Induction. Comparison of the Effects of Thiopentone and Propofol,” *Anaesthesia* 40, no. 8 (August 1985): 735–740.
- <sup>29</sup> B P Kavanagh, M P Ryan, and A J Cunningham, “Myocardial Contractility and Ischaemia in the Isolated Perfused Rat Heart with Propofol and Thiopentone,” *Canadian Journal of Anaesthesia* 38, no. 5 (July 1991): 634–639.
- <sup>30</sup> W Chen et al., “The Direct Cardiac Effect of Propofol on Intact Isolated Rabbit Heart,” *Acta Anaesthesiologica Taiwanica: Official Journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 44, no. 1 (March 2006): 19–23.

- <sup>31</sup> C Vanlersberghe and F Camu, "Propofol," *Handbook of Experimental Pharmacology*, no. 182 (2008): 227–252.
- <sup>32</sup> M A Claeys, E Gepts, and F Camu, "Haemodynamic Changes During Anaesthesia Induced and Maintained with Propofol," *British Journal of Anaesthesia* 60, no. 1 (January 1, 1988): 3–9.
- <sup>33</sup> Y Nakaigawa et al., "Effects of Graded Infusion Rates of Propofol on Cardiovascular Haemodynamics, Coronary Circulation and Myocardial Metabolism in Dogs," *British Journal of Anaesthesia* 75, no. 5 (November 1995): 616–621.
- <sup>34</sup> I Vasileiou et al., "Propofol: A Review of Its Non- Anaesthetic Effects," *European Journal of Pharmacology* (January 20, 2009).
- <sup>35</sup> N Franks, "Molecular Targets Underlying General Anaesthesia," *British Journal of Pharmacology* 147 Suppl 1 (January 2006): S72–81.
- <sup>36</sup> T M Skeehan, H G Schuler, and J L Riley, "Comparison of the Alteration of Cardiac Function by Sevoflurane, Isoflurane, and Halothane in the Isolated Working Rat Heart," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 9, no. 6 (December 1995): 706–712.
- <sup>37</sup> L A Davies et al., "Concentration-dependent Inotropic Effects of Halothane, Isoflurane and Sevoflurane on Rat Ventricular Myocytes," *British Journal of Anaesthesia* 82, no. 5 (May 1999): 723–730.
- <sup>38</sup> P G Dalal et al., "Comparison of the Cardiovascular Effects of Isoflurane and Sevoflurane as Measured by Magnetic Resonance Imaging in Children with Congenital Heart Disease," *Journal of Clinical Anesthesia* 20, no. 1 (February 2008): 40–44.
- <sup>39</sup> Y D Kim et al., "Effects of Isoflurane on Regional Coronary Blood Flow and Myocardial Tissue Pressure in Chronically Instrumented Dogs," *Anesthesiology* 81, no. 4 (October 1994): 875–887.

- <sup>40</sup> C W Buffington et al., "The Prevalence of Steal-prone Coronary Anatomy in Patients with Coronary Artery Disease: An Analysis of the Coronary Artery Surgery Study Registry," *Anesthesiology* 69, no. 5 (November 1988): 721–727.
- <sup>41</sup> N M Agnew, S H Pennefather, and G N Russell, "Isoflurane and Coronary Heart Disease," *Anaesthesia* 57, no. 4 (April 2002): 338–347.
- <sup>42</sup> R F Hickey et al., "Effects of Halothane, Enflurane, and Isoflurane on Coronary Blood Flow Autoregulation and Coronary Vascular Reserve in the Canine Heart," *Anesthesiology* 68, no. 1 (January 1988): 21–30.
- <sup>43</sup> J S Brahim and P D Thut, "Hemodynamic Changes In Dogs During Isoflurane Anesthesia," *Anesthesia Progress* 31, no. 5 (1984): 207–212.
- <sup>44</sup> Wikipedia: Student's T-test  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Student%27s\\_t-test](http://en.wikipedia.org/wiki/Student%27s_t-test).
- <sup>45</sup> Wikipedia: Student's T-distribution  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Student%27s\\_t-distribution](http://en.wikipedia.org/wiki/Student%27s_t-distribution).
- <sup>46</sup> G L de la Grandmaison, I Clairand, and M Durigon, "Organ Weight in 684 Adult Autopsies: New Tables for a Caucasoid Population," *Forensic Science International* 119, no. 2 (June 15, 2001): 149–154.
- <sup>47</sup> J E Strobeck and E H Sonnenblick, "Myocardial and Ventricular Function. Part II: Intact Heart," *Herz* 6, no. 5 (October 1981): 275–287.
- <sup>48</sup> T J Ebert et al., "Sympathetic Responses to Induction of Anesthesia in Humans with Propofol or Etomidate," *Anesthesiology* 76, no. 5 (May 1992): 725–733.